ATTI DELLA SOCIETÀ MEDICO - CHIRURGICA DI PADOVA
E
BOLLETTINO DELLA FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Padova
Diretto dal Prof. Giovanni Cagnetto

Dott. ALCIDE CHINAGLIA

Intorno al contegno delle vie linfatiche intramurali nel cancro dello stomaco

Comunicazione tenuta nella seduta del 16 Giugno 1933 (XI°)

ATTI DELLA SOCIETÀ MEDICO - CHIRURGICA DI PADOVA

E

BOLLETTINO DELLA FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Padova
Diretto dal Prof. Giovanni Cagnetto

Dott. ALCIDE CHINAGLIA

Intorno al contegno delle vie linfatiche intramurali nel cancro dello stomaco

Comunicazione tenuta nella seduta del 16 Giugno 1933 (XI°)

R. Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Padova
diretto dal Prof. G. Cagnetto

Dott. ALCIDE CHINAGLIA

Intorno al contegno delle vie linfatiche intramurali nel cancro dello stomaco.

Il rifiorire di studi sui linfatici, verificatosi in quest' ultimo periodo nei nostri laboratori, mi ha fatto sorgere l' idea di osservare il comportamento del sistema linfatico nel cancro dello stomaco. Non già che manchino lavori sull' argomento ; ma è certo che i risultati fin qui ottenuti sotto certi aspetti appaiono non del tutto soddisfacenti.

Vediamo infatti che mentre alcuni ricercatori, per non aver trovato vasi linfatici iniettati nell' interno della massa neoplastica, affermano che nei tumori non esistono linfatici pervii atti a mettere in diretta comunicazione neoplasma e sistema linfatico dell' organo colpito, altri invece sostengono come l' aspetto alveolare assunto spesso da alcune specie di tumori, dipenda proprio dal fatto che il neoplasma si è sviluppato esclusivamente nel lume dei vasi linfatici. Teorie veramente opposte anche nelle loro dirette conseguenze, in quanto che dalla prima si deduce che l' invasione del sistema linfatico è solo secondaria e occasionale, dalla seconda che la stessa invasione avviene come fatto primario e si può dire unico nell' estensione del tumore. Dobbiamo fare, però, alcune riserve.

Le osservazioni precedenti derivano quasi esclusivamente da indagini condotte coi soli metodi d' iniezione dei linfatici. Ed ecco una prima incertezza : un alveolo carcinomatoso può sembrare un vaso linfatico zaffato, e questa ipotesi non può essere esclusa solo per il fatto che l' alveolo non appare iniettato dalla massa colorante. Sorge da ciò naturale il dubbio che i metodi d' iniezione non siano da soli sufficienti a dare un giudizio esatto, ma che si renda necessario integrarli con metodi istologici adatti a mettere in rilievo, per quanto

è possibile, i caratteri del tessuto che circonda gli alveoli tumorali; è questo un primo punto che io devo segnalare.

Ma anche a voler prescindere da queste particolarità di tecnica istologica, la questione meritava egualmente di essere riesaminata per un' altra importante ragione. Se si eccettua CUNÉO, tutti gli altri ricercatori hanno ricavato le loro osservazioni da pezzi anatomici tolti dal cadavere. Ora, è ben risaputo che l' iniezione dei linfatici nei pezzi cadaverici non sempre dà risultati sicuri. Le ipotesi sostenute non reggono quindi alla critica che il risultato negativo sia potuto dipendere dalla mancata iniezione del sistema linfatico per deficenza di tecnica, più che per vera mancanza del sistema.

Dunque ben definito appare lo scopo delle mie ricerche che si compendiano nell' accertare quanto di sistema linfatico, e quanto di spazio connettivo, preso in senso lato, serva al tumore nella sua diffusione locale e quanto in quella a distanza, e ciò con la scelta del procedimento più adatto, vale a dire con un dispositivo che abbia per capisaldi la freschezza del materiale d' esame, una buona orientazione sul metodo di iniezione e l' adozione di metodi istologici che gli servano di complemento.

Ho rivolto l' attenzione al cancro dello stomaco servendomi esclusivamente di pezzi chirurgici : quattro carcinomi gastrici, frutto di gastrectomie, ricevuti dal dott. Pototschig, Primario Chirurgo di Vicenza, al quale sono grato. La questione del pezzo chirurgico si imponeva per avere del materiale freschissimo, se pensiamo che oltre agli inconvenienti della decomposizione postmortale bisogna tener presenti, in questo studio, quelli che possono derivare da un pezzo alterato già di per sè per la presenza del neoplasma.

Ho seguito attentamente il processo nelle varie tonache formanti la parete gastrica : mucosa, sottomucosa, muscolare e sierosa. I linfatici vennero iniettati col metodo di Gerota al bleu di Prussia, e di ciò rendo pubbliche grazie al dott. Ottaviani che me ne ha indicato il procedimento e guidato nella sua applicazione. I metodi istologici che ad esso associai sono i seguenti : van GIESON per il connettivo ; UNNA – TÄNZER – LIVINI per il tessuto elastico ; BELLONI – MAGATON per il reticolare e collagene. Questi metodi vennero applicati su sezioni nelle quali previamente i linfatici erano apparsi iniettati col bleu di Prussia. Ho già reso di pubblico dominio le osservazioni riguardanti la tonaca mucosa e sottomucosa.

Le riassumo brevemente.

A) *Mucosa :* il metodo di Gerota ha permesso di rilevare che,

nella massa neoplastica che occupa questa tonaca, non esistono vasi linfatici iniettati. Linfatici pervii e comunicanti con il resto del sistema dell' organo scompaiono dunque completamente sotto l' avanzare del tumore. La massa si presenta costituita da un insieme di alveoli di calibro diverso, ripieni completamente di cellule tumorali. L' esame con i metodi istologici ha rilevato che il connettivo di sostegno non circonda gli alveoli a mo' di parete di vaso sicuramente identificabile, ma si dispone come in una rete, nelle cui maglie sono accolti gli aggruppamenti di cellule tumorali. Anche gli alveoli più piccoli presentano simile aspetto.

Neppure nella zona di reazione peritumorale esistono vasi linfatici chiaramente iniettati: si scorgono invece per tutta l' estensione, in forte numero, infiltrati parvicellulari: i linfatici che un po' più lontano cominciano a comparire, sono come immersi in questi infiltrati. Però fra tante sezioni eseguite, una sola volta mi è occorso di colpire nella mucosa un capillare linfatico sicuramente invaso dal tumore. Fra le cellule tumorali che lo zaffavano si scorgevano leucociti e linfociti, il tutto immerso in sostanza colorante bleu. Detto vaso era nettamente circondato da un' esile membranella di tessuto reticolare che lo rendeva di facile distinzione dagli altri alveoli tumorali e occupava un tratto della rete sottoghiandolare della mucosa, in vicinanza del tumore, ma fuori della sua massa principale.

B) *Nella sottomucosa* l' osservazione si rende più indaginosa per la ricchezza della rete linfatica di questa tonaca, e per la caratteristica disposizione degli alveoli tumorali. La rete linfatica è situata subito al di sotto della *muscolaris mucosae* e si compone di capillari piuttosto voluminosi.

I nidi neoplastici, stipati gli uni contro gli altri in modo da formare una massa unica nel punto corrispondente alla massa neoplastica della mucosa, si diradano a mano a mano che l' osservazione si sposta da questo punto verso la zona sana, fino ad essere rappresentati da pochi esemplari di piccolo calibro sparsi nella compagine della sottomucosa. Alcuni di questi nidi occupano lo spazio corrispondente a quello dove è situata la rete linfatica. Accanto a questi nidi appaiono alcuni capillari linfatici, perfettamente iniettati dalla sostanza colorante. Talvolta questi ultimi decorrono vicinissimi ai nidi tumorali, talora li circondano ma non mi è stato possibile mettere in evidenza alcun rapporto di continuità tra le due formazioni: nè cellule neoplastiche sono apparse nel lume dei capillari linfatici iniettati, nè la sostanza colorante ha invaso i nidi neoplastici. Tuttavia la

caratteristica disposizione in cordoni degli elementi neoplastici poteva dare fin qui molto credito alla ipotesi che si trattasse in ogni caso di linfatici completamente zaffati. I metodi istologici, e in special modo quello all' argento, hanno però chiarito la natura dei vari nidi tumorali.

Col metodo all'argento ho potuto pertanto notare che solo in minima parte i cordoni tumorali sono come delimitati da una membranella di tessuto reticolare pari a quella del linfatico osservato nella mucosa, mentre la maggior parte di essi è come immersa nel tessuto collagene le cui fibre si presentano nettamente interrotte, spezzettate dagli stessi aggruppamenti cellulari. Questo aspetto viene assunto anche da qualche nido tumorale costituito da pochissimi elementi, e situato piuttosto lontano dalla massa neoplastica d' origine, nido che per la piccolezza, e per la distanza, a prima vista poteva giustamente esser ritenuto come occupante il lume di un linfatico.

Solo qualche raro nido si differenzia dai precedenti, per esser circondato da una membranella elastica ben visibile col metodo UNNA – TÄNZER – LIVINI. Non posso dire con certezza se queste immagini debbano esser riferite alla presenza di collettori o di vene invase. Essi sono sempre accompagnati da vasi sanguigni, e nel loro lume non mi è stato possibile individuare, insieme alle cellule tumorali, dei globuli rossi. Per definire il problema sarebbe stata però necessaria una accurata ricerca istologica che mi avrebbe portato troppo lontano dallo scopo del mio studio e senza utilità diretta. La segnalo tuttavia perchè possa eventualmente incoraggiare a ricerche in questo senso.

Vediamo ora quello che ci offre l'osservazione delle altre tonache della parete gastrica.

C) *Tonaca muscolare e sierosa.* Le indagini portate sulla muscolare invero non possono ritenersi del tutto complete.

Questo non per deficenza di tecnica, ma perchè la fase relativamente iniziale dei tumori da me presi in esame, non mi ha permesso l' osservazione di una muscolare invasa che raramente e in modo molto discontinuo.

Ad ogni modo posso dire che i pochi nidi neoplastici riscontrati in essa, apparivano come travate di cellule neoplastiche infiltratesi fra i fasci di fibre muscolari, mentre nel loro interno i fasci stessi sono apparsi integri. In contrasto con tali reperti, presentasi però qualche tratto della tonaca sierosa dove alcuni nidi neoplastici appaiono circondati da un' esile membranella reticolare che li separa

dal tessuto circostante, così da farli ritenere come linfatici invasi. In qualche punto la muscolare sovrastante a questi vasi si è mostrata invece completamente indenne sia negli spazi che separano i fasci muscolari, sia nell' interno degli stessi fasci. L' invasione dei linfatici della sierosa non dipendeva dunque in questo caso da una precedente invasione della muscolare, ma più verosimilmente era una diretta conseguenza della invasione della sottomucosa.

* * *

Pertanto l' ipotesi che i neoplasmi epiteliali dello stomaco debbano la loro espansione e forma *esclusivamente* ad uno sviluppo dentro i vasi linfatici, mi sembra insostenibile, non tanto per i reperti ottenuti dallo studio della massa della mucosa, quanto per le deduzioni che si possono ricavare dalle indagini portate nella sottomucosa. Si potrebbe infatti obiettare, a proposito della mucosa, che i nidi neoplastici qui non assumono più l' aspetto di linfatici invasi, perchè la loro espansione considerevole abbia infranto le pareti dei capillari portando alla scomparsa della loro configurazione e alla fusione delle stesse masse neoplastiche. Può darsi che così sia per la mucosa, ma non per la sottomucosa nella quale alcuni nidi neoplastici erano composti di pochissimi elementi e nelle migliori condizioni per dimostrare l' invasione linfatica se ciò fosse avvenuto. Invece, come abbiamo visto, sono apparsi come immersi nel tessuto connettivo, le cui fibre si presentano anzi spezzettate, senza alcun atteggiamento di parete tra nido e connettivo. Sono specialmente alcuni nidi più lontani dalla massa neoplastica d' origine che presentano un tale aspetto ; quei nidi che sarebbe stato anche giustificato pensare si fossero portati così lontani, in un tempo relativamente breve, appunto perchè favoriti dalla corrente linfatica.

Nè bisogna dimenticare un' altra osservazione a proposito della mucosa. Come dissi, anche nella zona di reazione peritumorale mancano, secondo i miei reperti, vasi linfatici iniettati dal bleu di Prussia, mentre questa stessa zona, com' è già risaputo, è tutta invasa da infiltrati parvicellulari che formano come barriera al libero avanzare del tumore. Se a ciò si aggiunge che qualche raro capillare linfatico, apparso in tutta prossimità di questa zona, si mostra come tutto circondato e quasi compresso dagli stessi infiltrati parvicellulari, non sembra illogico il pensare che i primi elementi che vengono a contatto con i vasi linfatici siano i parvicellulari di reazione. I quali, nel loro com-

pito difensore, cercando in qualche modo di chiudere tutte le vie attraverso le quali il tumore possa penetrare, riescirebbero anche a far scomparire il lume del capillare linfatico che incontrano, prima dell' arrivo delle cellule tumorali.

E che questo tessuto di reazione sia da considerarsi con molto interesse nell' invasione del tumore, lo dimostrano anche le asserzioni dei più accreditati moderni oncologi. Masson, per esempio, dice testualmente che il tessuto di reazione è talora « caratterizzato da una infiltrazione di cellule rotonde attorno a questi vasi (i linfatici) e può riuscire alla loro obliterazione », e in altro punto, « che ha per effetto di distruggere la parete del vaso, d' interrompere la sua continuità, e, in ogni caso, di renderlo irriconoscibile ».

Ho ricercato questi dati specialmente nella sottomucosa poichè sia per la disposizione, come per la ricchezza e calibro dei linfatici in essa presenti, meglio si prestava allo scopo che la tonaca mucosa. Nella sottomucosa gastrica l' aspetto del tessuto reattivo varia da punto a punto. È meno ricco di semoventi in prossimità della massa principale del tumore, che attorno ai nidi un po' discosti da questa, mentre attorno alla prima è in notevole aumento il tessuto collagene.

In ogni caso però si scorge distintamente come le cellule di reazione cerchino di occupare tutti gli spazi liberi anche se nelle loro vicinanze mancano cellule neoplastiche. I linfatici, nella zona più prossima al tumore, sono rappresentati da brevi tratti vasali, spesso interrotti, talora assottigliati, talora invece ectasici. Una rete linfatica discretamente rappresentata appare solo relativamente discosta dalla massa tumorale. Anche i nidi lontani si mostrano di massima circondati dal loro tessuto di reazione e le cellule semoventi appaiono numerose anche tra i fasci muscolari, là dove la tonaca stessa nel suo complesso mostrasi indenne da invasione neoplastica.

Nei miei casi, il tessuto di reazione sembra dunque precorrere l' arrivo degli elementi neoplastici.

Quanto ho sopra riferito non deve essere però interpretato come un diniego alla invasione linfatica da parte del tumore. Ripeto che alcuni cordoni neoplastici della sottomucosa per la membranella reticolare da cui erano circondati dovevano ritenersi come linfatici invasi ; e la prova più sicura di ciò l' ho avuta certamente nella mucosa dove un vaso zaffato si è presentato con certezza come un linfatico.

Ma io penso tuttavia che non sia questa la strada prevalentemente battuta dal tumore nella sua espansione locale che, a mio av-

viso, si compie in proporzione maggiore attraverso gli spazi connettivi. Per coloro i quali ancora ammettono che spazio connettivo sia sinonimo di spazio linfatico, certo le mie osservazioni sembreranno proprio una dimostrazione che il tumore progredisce attraverso il sistema linfatico; ma oggi che sappiamo come il vero sistema linfatico sia chiuso da una parete propria, ridotta come minimo ad uno strato di cellule endoteliali, ma tale da separarlo nettamente dagli spazi connettivi, appare evidente che il tumore, anche sviluppandosi negli interstizi, si sviluppa in ogni caso al di fuori del sistema dei vasi linfatici propriamente detto.

Infine l' invasione dei linfatici della sierosa senza che la tonaca muscolare in quel tratto si sia mostrata ancora colpita, se da un lato vuole confermare le nozioni oggi acquisite nella normale topografia dei linfatici dello stomaco, e che nel nostro caso vertono sull' asserto che alcuni dei linfatici della sottomucosa passano direttamente attraverso la muscolare alla sierosa e da qui ai gangli corrispondenti (OTTAVIANI), dall' altro lato mette in guardia contro l' opinione di considerare con un certo ottimismo il reperto eventuale dell' integrità della tunica muscolare di uno stomaco che ospiti un tumore maligno nel suo piano mucoso.

E modifica inoltre il concetto anatomo–patologico, affermato ancora da alcuni trattatisti, secondo i quali masse cancerose possono sorgere nella sierosa quando sia invasa la tonaca muscolare.

Concludendo, l' associazione del metodo di iniezione per i linfatici, con i metodi istologici, mi ha permesso di superare alcune incertezze sorte da precedenti ricerche: ho potuto così non solo discernere quello che rappresenta un linfatico, da quello che rappresenta un nido di cellule tumorali degli interstizi, ma soprattutto sceverare quello che devesi considerare un linfatico zaffato, da quello che spetta ad un nido tumorale extralinfatico. Dal complesso delle osservazioni portate nelle diverse tonache, appare pertanto che per la maggior parte i nidi tumorali non si presentano come linfatici zaffati, ma come aggruppamenti di cellule indipendenti dal sistema linfatico. Nella sua diffusione locale, il tumore si serve adunque in prevalenza dei propri mezzi e avanza specialmente spostando le fibre di tessuto che incontra. Il sistema linfatico resta come coinvolto in questa invasione, ma non deve considerarsi necessario nè alla diffusione locale del neoplasma, nè al conferimento di una sua caratteristica conformazione.

BIBLIOGRAFIA

ASCHOFF – Trattato di Anatomia Patologica – 1930.

BARBACCI – *Tumori* – Trattato Ital. di Chirurgia – Parte Iª.

CHINAGLIA – *Sul comportamento della rete linfatica gastrica nel cancro dello stomaco.* Nota I. *Comportamento nella mucosa.* – Giornale Veneto di Scienze Mediche – 1933.

— Idem. Nota IIª. *Comportamento nella sottomucosa.* – Giornale Veneto di Scienze Mediche – 1933.

COMOLLI – *Contributo alla conoscenza della circolazione linfatica dello stomaco nell' uomo.* – Arch. Ital. di Anat. e di Embriol. vol. X – 1911, p. 103–121.

CORNIL et RENVIER – Manuel d' Histol. Pathol. Paris., 1907.

CUNÉO – *De l' envahissement du système lymphatique dans le cancer de l'estomac et de ses conséquences chirurgicales.* – Thèse de Paris. – 1900.

CUNÉO et DELAMARE – *Note sur l' histologie des lymphatiques de l' estomac.* – C. R. de la Soc. de Biol. – 1900, t. 52, p. 428-429.

— *Les lymphatiques de l' estomac.* – Étude anatomique et histologique. – Journal de l' anat. et de la physiol. – 1900, t. 36, p. 393-416.

DEBOVE – *Note sur les lymphangites cancéreuses.* – Progrés médical – 1874.

DOGLIOTTI e TENEFF – *Studio sulla permeabilità delle linfoghiandole dell' animale in varie condizioni sperimentali e dell' uomo nel corso di invasione neoplastica.* Riv. di Patol. Sperimentale 1932 – vol. VIII, p. 435.

GEROTA – *Zür Technik der Lymphgefässinjection.* – An. Anz. Bd. XII, 1896, n. 8, p. 216.

HAUSER – *Das Cylinderepithel–carcinom des Magens und des Dichdams* – Verl. v. G. Fischer – Jena, 1890.

KAUFMANN – Trattato di Anatomia Patologica.

LANGHANS – *Die Lymphgefässe der Brustdrüse und ihre Beziehungen zum Krebse.* – Arch. für Gynoekologie, 1875, Bd. 8, p. 181-193.

MASSON – *Tumeurs.* – Traité de Path. Med. et Therap. appliquée – Tomo 27° – 1923.

MOST – *Ueber die Lymphgefässe und die regionären Lymphdrüsen des Magens in Rücksicht auf die Verbreitung des Magencarcinomes.* – Arch. für Klin. Chir. 1899 – Bd. 59 – p. 175-180.

OTTAVIANI – *Ricerche comparative sulla morfologia e sulla topografia delle reti sanguigne e linfatiche dello stomaco, dell' intestino tenue e dell' intestino crasso.* – Tipografia del Seminario, Padova, 1933.

ROUVIÈRE – *Anatomie des Lymphatiques de l' homme.* – Masson et C.ie Edit. Paris, 1932.

REGAUD et BARJON – *Vaisseux lymphatiques des Tumeurs Epithèliales Malignes.* – C. R. Soc. Biol. 1896, pag. 1091.

— *Anatomie pathologique du système lymphatique dans la sphere des neoplasmes malins.* – Paris, Masson et C.ie Edit., 1897.

SCHROEDER VAN DER KOLK – Neder Lancet, 1853-54, p. 129.